Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Décision d'homologation RD2016-23

Buprofézine

(also available in English)

Le 14 juin 2016

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0916 (imprimée)
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2016-23F (publication imprimée)
H113-25/2016-23F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Énoncé de décision[1] d'homologation concernant la buprofézine

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du produit technique Buprofézine et du régulateur de croissance d'insectes Applaud, qui contient de la buprofézine comme matière active de qualité technique, pour la lutte contre les aleurodes dans les serres, plus précisément sur les légumes (concombres, poivrons et tomates) et les plantes ornementales de serre (sauf les fleurs coupées).

La présente décision est conforme à celle qui est proposée dans le Projet de décision d'homologation PRD2016-07, *Buprofézine*, qui contient une évaluation détaillée des renseignements soumis à l'appui de l'homologation. L'évaluation révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement. L'annexe I résume les commentaires reçus par l'ARLA durant la période de consultation, ainsi que ses réponses.

Autres renseignements

Il est possible de consulter, sur demande, les données d'essai (citées dans le PRD2016-07, *Buprofézine*) à l'appui de la décision d'homologation dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa. Pour des précisions, communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courrier électronique à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[2] concernant la présente décision d'homologation dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur les motifs de l'opposition (l'avis doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (sous la rubrique « Demander l'examen d'une décision ») ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

---

1 « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Annexe I Commentaires et réponses

1. Commentaires relatifs aux conclusions de l'étude de 28 jours sur la toxicité par inhalation chez le rat

L'auteur d'un commentaire exprime son désaccord avec la concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 0,1 mg/L établie par l'ARLA dans l'étude de 28 jours sur la toxicité par inhalation chez le rat. Il fait valoir que les résultats concernant le foie (augmentation du poids, hypertrophie et augmentation du taux de triglycérides, des protéines totales et des globulines) à la dose maximale (0,5 mg/L) devraient être considérés comme non nocifs parce que les modifications au niveau de la chimie clinique étaient légères et qu'il n'y avait aucune nécrose ni aucun changement dégénératif dans le foie. L'auteur du commentaire est également d'avis que bon nombre des autres changements (y compris la diminution du poids corporel et du poids de la rate, l'augmentation du poids de la glande surrénale et l'hypertrophie du cortex surrénal) ne devraient pas être jugés nocifs puisqu'ils correspondent au stress associé à un traitement comportant des concentrations plus élevées du produit chimique à l'essai dans la chambre d'exposition et qu'ils n'indiquent pas de toxicité directe. En outre, il fait remarquer que les observations histopathologiques connexes dans les organes touchés font défaut ou sont minimales. Afin d'étayer davantage les résultats selon lesquels les effets sur la rate correspondent à une réaction systémique au stress, l'auteur du commentaire renvoie aux résultats de l'étude d'immunotoxicité de 28 jours chez le rat. Dans cette étude, on observe une diminution du poids de la rate et du nombre de cellules formatrices de plaques seulement à la dose entraînant une diminution statistiquement significative du poids corporel. À la lumière de l'information susmentionnée, l'auteur du commentaire fait valoir que la CSENO pour l'étude de 28 jours sur la toxicité par inhalation devrait être de 0,5 mg/L.

Réponse de l'ARLA

Dans l'étude de 28 jours sur la toxicité par inhalation chez le rat, on a observé une diminution du poids corporel (environ 6 % par rapport aux témoins) et du gain de poids corporel (environ 17 % par rapport aux témoins) chez les mâles ayant reçu la dose maximale. L'ampleur de la baisse du poids corporel augmente graduellement chaque semaine comme l'indiquent les relevés pour atteindre 6 % à la fin de l'étude. L'ARLA considère généralement que les diminutions de poids corporel supérieures ou égales à 5 % sont importantes sur le plan toxicologique pour ce qui est de l'établissement d'un point de départ. En se fondant sur la diminution du poids corporel chez les mâles à la dose maximale, l'ARLA maintient la CSENO de 0,1 mg/L établie dans l'étude, sans tenir compte des autres effets abordés ci-dessus (par exemple, résultats liés au foie, poids de la rate).

Lorsqu'elle évalue les données probantes de toxicité hépatique citées dans une étude, l'ARLA examine l'information dans son ensemble. Règle générale, elle juge comme étant nocives l'hypertrophie hépatique et l'augmentation correspondante de la masse du foie lorsque ces observations sont accompagnées de modifications dans les paramètres de chimie clinique ou d'histopathologie du foie.

Dans l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat, l'importance de la hausse des paramètres de chimie clinique du foie liés au traitement est légère, et après avoir réexaminé les résultats, l'ARLA reconnaît qu'il est possible de démontrer que les effets touchant le foie à la dose maximale ne sont pas nocifs. Cela dit, la dose élevée était associée à des effets indésirables visant le poids corporel, comme il est indiqué ci-dessus.

L'ARLA reconnaît que le stress physiologique causé aux animaux placés en chambre d'exposition dans les conditions des essais de toxicité par inhalation, de même que les changements constatés dans le poids d'organes comme la rate et les surrénales peuvent correspondre en partie à une réaction normale au stress. Malgré cela, on a seulement observé des effets au niveau de ces organes dans l'étude de toxicité de 28 jours par inhalation chez le rat à la dose la plus élevée.

En ce qui concerne l'argument de l'auteur du commentaire selon lequel les diminutions du poids de la rate et du nombre de cellules formatrices de plaques ont seulement été relevées dans l'étude de 28 jours sur l'immunotoxicité à une dose entraînant une réduction statistiquement significative du poids corporel, l'ARLA tient à souligner que les diminutions de poids corporel dans cette étude ont été démontrées chez les deux sexes. Cependant, seules les femelles affichaient une diminution du poids de la rate et du nombre de cellules formatrices de plaques.

Des corrections seront apportées aux documents appropriés afin de préciser la position de l'ARLA quant aux constatations cités précédemment concernant le poids corporel et le foie.

2. Commentaires relatifs à la toxicité pour le développement thyroïdien

L'auteur d'un commentaire est en désaccord avec l'interprétation de l'ARLA concernant les effets observés chez les petits dans l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien. Il est d'avis que les données justifient une dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la progéniture de 10 mg/kg p.c./j (soit la plus faible dose), alors que l'ARLA a plutôt établi une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) pour la progéniture à la même dose. L'argument avancé dans le commentaire concerne l'interprétation de l'ARLA quant au poids corporel, ainsi que les résultats liés à la thyréostimuline (TSH) une fois examinés en fonction des changements du poids de la thyroïde.

Diminutions du poids corporel des descendants

En général, la préoccupation de l'auteur du commentaire vise l'interprétation ou le caractère nocif des résultats liés au poids corporel chez les petits exposés à une faible dose aux 4^{e}, 7^{e} et 13^{e} jours de la période postnatale. L'auteur du commentaire est d'avis que les diminutions de poids corporel observées chez les descendants mâles au 4^{e} jour de la période postnatale ne correspondaient pas à une relation dose-réponse, mais à un effet sur la taille des portées ou, plus précisément, au fait que les portées de plus grande taille donneraient lieu à un poids fœtal inférieur. Pour ces raisons, l'auteur du commentaire pense que les diminutions du poids corporel ne devraient pas être associées au traitement à la buprofézine.

Il s'appuie sur d'autres données corroborant l'effet sur la taille des portées pour souligner l'absence de résultats similaires chez les petits exposés à une faible dose après un ajustement de la taille des portées au 4^{e} jour de la période postnatale. Pour justifier davantage sa position, il fait également valoir que cette constatation n'est pas statistiquement significative, ni dans le cas de la diminution du poids des descendants aux 7^{e} et 13^{e} jours de la période postanatale.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît qu'il y a un rapport général inverse entre la taille des portées et le poids fœtal. Cependant, la moyenne du poids corporel des descendants du groupe de sujets ayant reçu la faible dose au jour 0 de la période postnatale n'était manifestement pas plus faible que les valeurs témoin, malgré le fait que les portées présentaient une taille moyenne 7 % plus grande, ce qui indique que l'augmentation de la taille des portées ne serait pas la cause de la diminution du poids corporel. À l'opposé de l'argument de l'auteur du commentaire selon lequel aucun effet similaire touchant le poids corporel n'avait été observé chez les petits ayant reçu la dose minimale après un ajustement de la taille des portées au 4^{e} jour de la période postnatale, on a constaté une baisse de 7 à 8 % du poids corporel après avoir uniformisé la taille des portées aux 4^{e} et 7^{e} jours de la période postnatale et une augmentation de seulement 3 % de la taille moyenne des portées aux jours en question par rapport aux valeurs témoins respectives. Comme il a déjà été mentionné dans un commentaire, l'ARLA considère généralement que les diminutions de poids corporel supérieures ou égales à 5 % sont importantes sur le plan toxicologique pour ce qui est de l'établissement d'un point de départ. En ce qui concerne le commentaire selon lequel ces diminutions devraient être jugées non nocives parce qu'elles se produisent en l'absence de constatations statistiquement significatives, l'ARLA tient à préciser qu'elle prend en compte les constatations d'ordre toxicologique qui sont statistiquement significatives et que l'absence de telles constatations ne signifie pas nécessairement que les constatations d'ordre biologique sont non statistiquement significatives. En fin de compte, dans l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien, les diminutions de poids corporel constatées chez les descendants encore allaités n'ayant pas été traités par gavage ainsi que chez les descendants ayant été traités directement par gavage montrent que les petits sont exposés aux résidus de buprofézine par le lait maternel. L'auteur du commentaire explique sa position à l'aide de l'interprétation des données relatives au poids corporel en fonction des doses maximales. Dans l'ensemble, l'information appuie la position de l'ARLA selon laquelle les effets touchant le poids corporel des descendants à la plus faible dose sont attribuables au traitement, et ils sont nocifs. L'ARLA a tenu compte du caractère transitoire des résultats liés au poids corporel pour établir le niveau préoccupant concernant ce critère d'effet; toutefois, comme il est indiqué ci-dessus, la valeur probante des résultats satisfait au critère de nocivité établi par l'ARLA. Ces résultats ont fait l'objet de la même analyse que les autres résultats décrits ci-dessus afin de déterminer le point de départ global pour cette évaluation des risques sanitaires.

Augmentation du taux de thyréostimuline chez les descendants et diminution de la masse thyroïdienne chez les fœtus mâles

En ce qui a trait au taux de TSH dans le groupe de sujets ayant reçus la faible dose, l'auteur du commentaire ne partage pas l'interprétation de l'ARLA selon laquelle les résultats observés chez les petits éliminés (4^{e} jour de la période postnatale) et les petits sevrés traités (21^{e} jour de la période postnatale) étaient attribuables au traitement parce qu'ils ne sont pas statistiquement

différents des témoins et qu'ils ne sont pas accompagnés d'observations histopathologiques de la thyroïde ni de diminutions statistiquement significatives de la masse de la thyroïde ou du taux de T4. L'auteur du commentaire poursuit en déclarant que, même en présence de résultats liés au traitement, de très légères augmentations du taux de TSH seraient jugées non nocives puisqu'elles correspondent à des variations normales ou à une réponse adaptative.

L'auteur du commentaire fait également remarquer que l'augmentation de la masse de la thyroïde chez les fœtus mâles n'était pas accompagnée par une hausse du taux de TSH, et que l'augmentation de la masse de la thyroïde des fœtus ne devrait donc pas être considérée comme un effet nocif. Enfin, l'auteur d'un commentaire explique qu'en observant les résultats associés aux doses maximales, l'augmentation de la masse thyroïdienne chez les fœtus mâles devrait être jugée équivoque en l'absence d'une relation dose-réponse, de changements dans le taux d'hormones thyroïdiennes ou d'observations histopathologiques.

Réponse de l'ARLA

L'auteur du commentaire n'a pas fourni de données à l'appui de l'affirmation selon laquelle les hausses observées du taux de TSH se situaient dans les limites normales pour ces animaux et que les résultats ne pouvaient donc pas être écartés. Quant aux résultats liés à la masse thyroïdienne, l'ARLA rejette l'argument selon lequel l'augmentation de la masse de la thyroïde chez les fœtus mâles ayant reçu la dose maximale n'est pas attribuable au traitement. Même si l'augmentation de la masse thyroïdienne n'établit pas clairement une relation dose-réponse, des altérations touchant la thyroïde ont été observées aux doses administrées, notamment un accroissement de la fréquence de l'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde et de la hauteur des cellules, une déplétion du colloïde thyroïdien et une hausse du taux de TSH. L'ARLA s'entend avec l'auteur du commentaire voulant qu'aucun changement ne soit survenu dans le taux de TSH chez les fœtus mâles exposés à la faible dose. Néanmoins, l'ARLA continue de croire que les effets touchant la masse de la thyroïde des fœtus mâles ayant reçu la faible dose sont équivoques d'après l'ensemble des données probantes sur la thyroïde chez les descendants. L'ARLA apportera des éclaircissements aux documents appropriés.

Commentaires d'ordre général de l'ARLA sur l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien

Pour déterminer le point de départ en ce qui concerne les effets nocifs sur la progéniture dans l'étude de toxicité de la buprofézine pour le développement thyroïdien, toutes les données probantes de la base de données toxicologiques ont été prises en considération, de même que tous les commentaires reçus et retranscrits ci-dessus. L'ARLA réaffirme que la plus faible dose (10 mg/kg p.c./j) représente une concentration entraînant un effet nocif.

La thyroïde, un des principaux organes touchés par les effets toxiques de la buprofézine, joue un rôle essentiel pendant le développement, et l'ensemble de la preuve indique que les effets nocifs observés chez les jeunes en développement à la plus faible dose de l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien ne peuvent être écartés.

Par conséquent, l'ARLA a estimé que la preuve était suffisante pour établir la plus faible dose comme étant une DMENO au lieu d'une DSENO. Cependant, en procédant à l'examen des critères d'effet toxicologique en vue de l'évaluation des risques, l'ARLA a jugé que l'application d'un facteur additionnel afin de suppléer à l'utilisation d'une DMENO n'était pas justifiée pour les scénarios d'exposition dans lesquels on a utilisé la DMENO au sein de la progéniture tirée de l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien. Les effets touchant la thyroïde et le poids corporel des descendants dans le cadre de cette étude se sont produits en l'absence d'effets toxiques chez les mères, ce qui indiquerait que les jeunes sont plus sensibles que les adultes aux effets toxiques de la buprofézine. L'ARLA a toutefois conclu que le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pouvait être réduit à 1 compte tenu du caractère rigoureux de l'information générale au moment de l'évaluation initiale, et elle défend cette position.

3. Commentaires relatifs aux critères d'effet toxicologique choisis dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Dans l'un des commentaires reçus, une personne n'approuve pas la DMENO sélectionnée pour les descendants tirée de l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien et utilisée dans l'évaluation des risques pour la santé humaine en tant que critère d'effet applicable à la toxicité cutanée à court et à moyen terme. Cette personne est d'avis que les descendants n'étaient pas plus sensibles que les adultes aux effets de la buprofézine touchant la thyroïde. C'est pourquoi elle affirme que le postulat de l'ARLA selon lequel l'étude de toxicité par voie cutanée avec administration répétée de doses ne permettait pas une évaluation du critère d'effet pertinent dans la sous-population préoccupante (c'est-à-dire les effets possibles sur la thyroïde des jeunes en développement) n'est pas valide. Elle est d'avis que la DSENO de 300 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de 24 jours sur la toxicité par voie cutanée chez le rat devrait être utilisée pour réaliser l'évaluation des risques à court et à moyen terme par voie cutanée.

L'auteur d'un autre commentaire est en désaccord avec la DMENO sélectionnée pour les descendants tirée de l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien et utilisée dans l'évaluation des risques pour la santé humaine en tant que critère d'effet applicable à la toxicité par inhalation à court et à moyen terme. Les motifs à la base de ce désaccord sont les mêmes que ceux du choix du critère d'effet applicable à la toxicité par voie cutanée. Selon cette personne, la CSENO tirée de l'étude de 28 jours sur la toxicité par inhalation chez le rat conviendrait mieux à l'évaluation des risques par inhalation.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA n'a pas écarté les effets nocifs potentiels chez les jeunes en développement exposés à la dose la plus faible tirée de l'étude de toxicité pour le développement thyroïdien pour les raisons avancées précédemment. Par conséquent, elle maintient sa position concernant les critères d'effet toxicologique retenus pour l'évaluation des risques par voie cutanée et par inhalation, comme il est indiqué dans le PRD2016-07.